

(19)



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets

(11)

Veröffentlichungsnummer:

**0 384 370**  
**A1**

(12)

# **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

(21)

Anmeldenummer: 90103186.4

(51)

Int. Cl.<sup>5</sup>: C07D 239/42, A61K 49/00

(22)

Anmeldetag: 20.02.90

(30)

Priorität: 22.02.89 DE 3905364

(43)

Veröffentlichungstag der Anmeldung:  
29.08.90 Patentblatt 90/35

(84)

Benannte Vertragsstaaten:  
AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU NL SE

(71)

Anmelder: HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT  
Postfach 80 03 20  
D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

(72)

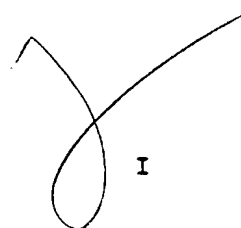
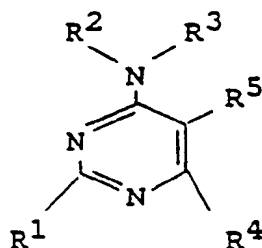
Erfinder: Geisen, Karl, Dr.  
Jahnstrasse 43  
D-6000 Frankfurt am Main(DE)  
Erfinder: Lang, Hans-Jochen, Dr.  
Rüdesheimer Strasse 7  
D-6238 Hofheim am Taunus(DE)  
Erfinder: Nimmesgern, Hildegard, Dr.  
Rauenthaler Weg 32  
D-6000 Frankfurt am Main 71(DE)  
Erfinder: Weidmann, Klaus, Dr.  
Talweg 11  
D-6242 Kronberg/Taunus(DE)

(54)

Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool.

(57)

Es werden Pyrimidin-Derivate der Formel I



**EP 0 384 370 A1**

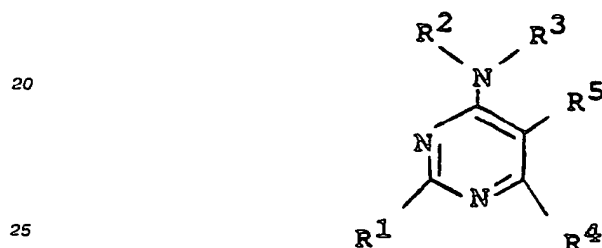
worin R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die angegebenen Bedeutungen haben deren Salze sowie ein Verfahren zu ihrer Herstellung beschrieben. Aufgrund ihres Sorbitol-akkumulierenden Aktivität eignen sie sich als Tool im pharmakologischen Screening-Modell für Aldose-Reductase-Inhibitoren.

# Substituierte Pyrimidin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und ihre Verwendung als Tool

Erhöhte intracelluläre Sorbit-Konzentrationen werden als Ursache diabetischer Spätschäden wie z.B. der Retinopathie, Neuropathie und Nephropathie angesehen. Sorbit wird durch das Enzym-Aldose-Reduktase bei erhöhter Blutglucose vermehrt gebildet. Die Sorbit-Akkumulation kann durch Aldose-Reduktase-Hemmer verhindert werden.

- 5 Das Screening nach Aldose-Reductase Inhibitoren (ARI) erfolgt an Streptozotocin-diabetischen Ratten 1 bis 2 Wochen nach Diabetesinduktion mit 60 mg Streptozotocin-Sulfat pro kg/Ratte werden die Tiere im ARI-Screening eingesetzt. Als Maß der Wirksamkeit von Aldose-Reductase-Inhibitoren dient die Absenkung des erhöhten Sorbitolgehalts in Erythrozyten, in Nerven und der Linse 5 - 6 h nach Behandlung mit den zu untersuchenden ARIs.
- 10 Streptozotocin ist ein Cancerogen. Applikation von Streptozotocin und Haltung der Tiere nach Applikation (2-3 Tage) müssen daher unter Biohazard-Bedingungen erfolgen. Der während der ersten 2 Tage nach Streptozotocin-Applikation ausgeschiedene Urin muß besonders entsorgt werden, die kontaminierten Boxen speziell gereinigt werden. Streptozotocin wirkt aber nicht nur cancerogen und Betazell-toxisch, es verursacht auch Leber- und Nierenschäden. Deshalb werden die Tiere erst 10 - 14 Tage nach Applikation im
- 15 ARI-Screening eingesetzt.

Es wurde nun überraschenderweise gefunden, daß Pyrimidin-Derivate der Formel I

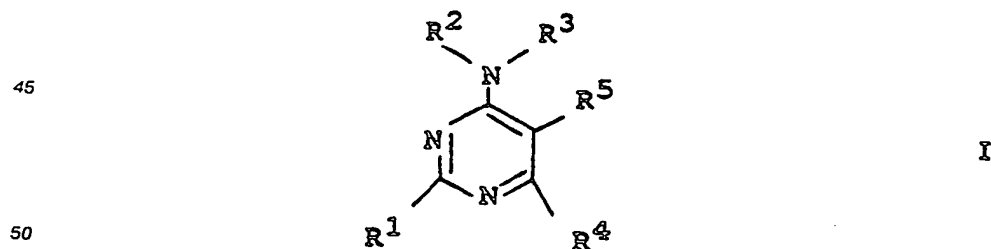


- und deren pharmakologisch verträgliche Salze ohne Einfluß auf die Blutglukose akut und chronisch, oral oder parenteral verabreicht einen intracellulären Sorbitanstieg verursachen. Der durch die Pyrimidin-Derivate der Formel I induzierte Sorbitanstieg wird durch simultane Behandlung mit Aldose-Reductase-Inhibitoren verhindert. Die Sorbit-akkumulierenden Pyrimidin-Derivate eignen sich daher für ein neues, vereinfachtes, weniger kosten- und zeitaufwendiges Akut-Screening nach Aldose-Reductase-Inhibitoren an normalen, nicht diabetischen Ratten.
- 30

- Durch Induktion von funktionellen und morphologischen Veränderungen im Sinne diabetischer Spätschäden bei chronisch mit Pyrimidin-Derivaten der Formel I behandelten Tieren, z. B. durch Verabreichung im Trinkwasser, kann auch gezeigt werden, daß die intracelluläre Sorbit-Akkumulation tatsächlich die direkte Ursache der diabetischen Spätschäden ist.
- 35

Parameter für diabetische Spätschäden sind: Nervenleitgeschwindigkeit, Pupillendilatation, Retina-Capillar-Aneurysmen, Dicke der Basalmembran der Capillaren.

- 40 Die vorliegende Erfindung betrifft daher Pyrimidin-Derivate der Formel I



in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Hydroxylalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder Amino bedeuten,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) Aralkyl mit 1-4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R<sup>5</sup> und R<sup>7</sup> substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamo-  
 5 N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamo-  
 N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamo-  
 im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamo-  
 Carbamo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl,  
 10 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

In den vorstehenden und folgenden Definitionen stehen Alkyl und Alkoxy (auch in abgeleiteten Resten) für geradkettige oder verzweigte Reste, Halogen steht für Fluor, Chlor, Brom und Jod, insbesondere für Chlor.

Unter Heteroaryl wird ein unsubstituierter Heteroarylrest verstanden, der als Heteroatom(e) ein Sauerstoffatom oder 1 bis 3 Stickstoffatome aufweist. (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl ist beispielsweise Phenyl, Naphthyl oder Biphenyl.

Bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl bedeuten, und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls durch gleiche oder verschiedene Gruppen R<sub>6</sub> und R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy-carbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamo-  
 25 N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamo-  
 Carbamo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylsulfonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist,  
 30 sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

Besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich oder verschieden sind und Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl bedeuten, und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, Carbamo-  
 35 N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamo-  
 N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl bedeutet, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

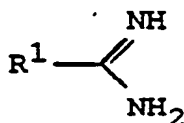
Ganz besonders bevorzugt sind Pyrimidin-Derivate der Formel I, worin

40 R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Methyl, bedeutet,  
 R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff, bedeutet  
 R<sup>5</sup> Wasserstoff ist

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylsulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbamo-  
 45 N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylcarbamo-  
 (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, Chlor oder NO<sub>2</sub>, oder Pyridin-carbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl darstellt, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

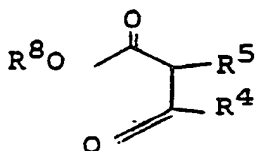
Die Erfindung betrifft weiterhin ein Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I, das dadurch gekennzeichnet ist, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II



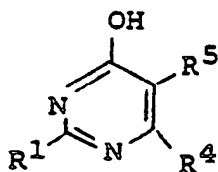
II

worin  $R^1$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer Verbindung der Formel III



III

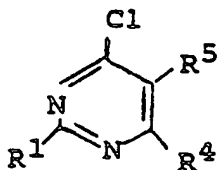
worin  $R^4$  und  $R^5$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und  $R^8$  Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



IV

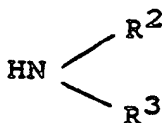
worin  $R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt

b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid, wie z. B. mit Phosphoroxchlorid, zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



V

in welcher die Reste  $R^1$ ,  $R^4$  und  $R^5$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt, c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



VI

in der  $R^2$  und  $R^3$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten  $R^2/R^3$  Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin  $R^2/R^3$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin  $R^2$  und  $R^3$  gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinorest bilden, den oder die Reste  $R^6/R^7$  einführt, und

f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

Das erfindungsgemäße Verfahren wird analog den in der Literatur beschriebenen Verfahren durchgeführt (vergl. z.B. D.J. Brown, The Chemistry of Heterocyclic Compounds, The Pyrimidines Suppl. I (1970), Suppl. II (1985), Wiley-Interscience, N.Y. und darin zitierte Literatur).

Setzt man Verbindungen der Formel V mit Ammoniak (Formel VI,  $R^2 = R^3 = \text{H}$ ) oder prim. Aminen (Formel VI,  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 \neq \text{H}$ ) um, so gelangt man zu Verbindungen der Formel I mit  $R^2 = R^3 = \text{H}$  bzw.  $R^2 = \text{H}$ ,  $R^3 \neq \text{H}$ , deren (verbleibende) Wasserstoffatome gegebenenfalls durch Umsetzung mit Verbindungen Z- $R^2/Z$ -

R<sup>3</sup> worin Z Chlor, Brom oder Jod bedeutet und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff haben, ersetzt werden können.

Durch Umsetzung von Verbindungen der Formel V mit Aminen der Formel VI, in denen R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, ein Ringsystem bilden, kommt man zu Verbindungen der Formel I, in denen entweder das Ringsystem schon die Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> wie oben definiert wurde, trägt oder unsubstituiert ist. Trägt dieses Ringsystem z.B. wie im Piperazin noch acide Wasserstoffatome, so können diese gegebenenfalls durch Umsetzung mit Verbindungen Z-R<sup>6</sup>/Z-R<sup>7</sup>, worin Z Chlor, Brom oder Jod bedeutet und R<sup>6</sup>/R<sup>7</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, substituiert werden.

Verbindungen der Formel I können durch Umsetzung mit Säuren in ihre physiologisch verträglichen Salze überführt werden.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen provozieren durch eine intrazelluläre Polyol-Akkumulation ohne diabetische Stoffwechsellaage funktionelle Symptome im Sinne einer diabetischen Neuropathie.

15

#### Pharmakologische Untersuchung

In Dosen von 5 - 50 mg/kg Ratte oral verabreicht, verursachten die Verbindungen gemäß der vorliegenden Erfindung einen von der Dosis abhängigen Anstieg der Sorbitolkonzentration im Ichthidius-Nerv und in den Erythrocyten normaler und Streptozotocin-diabetischer Ratten innerhalb von 4 bis 5 Stunden.

Nach oraler Verabreichung von 25 mg/kg Ratte der Verbindung gemäß Beispiel 1d wird nach 4 - 5 Stunden bei normalen Ratten eine Sorbitolkonzentration in den genannten Geweben erreicht, die derjenigen entspricht, welche Streptozotocindiabetische Ratten nach 8 Tagen aufweisen. Durch simultane orale Behandlung mit dem ARI Spiro-2,7-difluor-9H-fluoren-9,4-imidazolidin-2,5-dion (= HOE 843) wird der Sorbitolanstieg dosisabhängig verhindert.

Aufgrund der Fähigkeit eine Sorbitol-Akkumulation zu bewirken, eignen sich die erfindungsgemäßen Verbindungen insbesondere als Tool im pharmakologischen Modell zur Prüfung von Aldose-Reductase-Inhibitoren. Die Erfindung betrifft daher auch diese Verwendung der Pyrimidin-Derivate der Formel I und von deren pharmakologisch verträglichen Salzen. Außerdem in den Beispielen aufgeführten Verbindungen können die in der folgenden Tabelle zusammengestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I bzw. deren Salze erhalten werden.

Verwendete Abkürzungen: Methyl (Me), Ethyl (Et), Propyl (Pr), Butyl (Bu), Hexyl (Hex), Acetyl (Ac), Phenyl (Ph), iso (i) und cyclo (c).

35

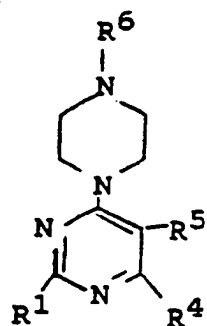
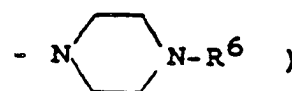
40

45

50

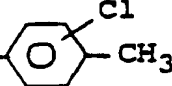
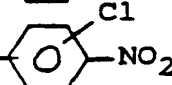
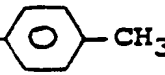
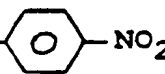
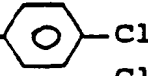

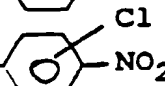


55

Tabelle

(Formel I mit  $R^2R^3 =$ 









| $R^1$ | $R^4$ | $R^5$ | $R^6$   |
|-------|-------|-------|---|
| H     | H     | H     | H   |
| H     | H     | H     | $-\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$ |
| H     | H     | H     | $-\text{SO}_2 - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$ |
| H     | H     | H     | $-\text{SO}_2 - \text{CH}_3$                        |
| H     | H     | H     | $-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{Me})_2$              |
| H     | H     | H     | $-\text{SO}_2 - \text{NHCH}_3$                      |
| H     | H     | H     | $-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_5$                 |
| H     | H     | H     | $-\text{CO} - \text{CH}_3$                          |
| H     | H     | H     | $-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{CH}_3$   |
| H     | H     | H     | $-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{NO}_2$   |
| H     | H     | H     | $-\text{CO} - \text{C}_6\text{H}_4 - \text{Cl}$     |
| H     | H     | H     | $-\text{SO}_2 - \text{N}(\text{Et})_2$              |

## Forts tzung der Tabelle

|    | R <sup>1</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  |
|----|-----------------|----------------|----------------|---|
| 5  | H               | H              | H              | -SO <sub>2</sub> - N (iPr) <sub>2</sub>   |
| 10 | H               | H              | H              | -CO-       |
|    | H               | H              | H              | -CO-       |
| 15 | H               | H              | H              | -CO - NHEt  |
| 20 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | H   |
|    | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -SO <sub>2</sub> - NHCH <sub>3</sub>  |
| 25 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-       |
|    | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-     |
| 30 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-     |
|    | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-     |
| 35 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-     |
| 40 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -N(Et) <sub>2</sub>  |
|    | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-CH <sub>3</sub>   |
| 45 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-N(Me) <sub>2</sub>  |
|    | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-NH-  |
| 50 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-NH-  |

55

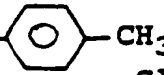

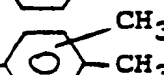

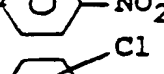
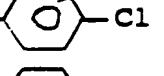


## Fortsetzung der Tabelle

|    |                 |                |                |   |
|----|-----------------|----------------|----------------|---|
| 5  | R <sup>1</sup>  | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>  |
|    | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-  -OCH <sub>3</sub>              |
| 10 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-                                 |
| 15 | CH <sub>3</sub> | H              | H              | -CO-                                 |
|    | Et              | H              | H              | H   |
| 20 | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -  -CH <sub>3</sub> |
|    | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -  -NO <sub>2</sub> |
| 25 | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -CH <sub>3</sub>   |
|    | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -NH(CH <sub>3</sub>  |
| 30 | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -N(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>  |
| 35 | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -NEt <sub>2</sub>  |
|    | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -N(iPr) <sub>2</sub>   |
| 40 | Et              | H              | H              | -SO <sub>2</sub> -Et  |
|    | Et              | H              | H              | -COCH <sub>3</sub>  |
| 45 | Et              | H              | H              | -CO-  -OCH <sub>3</sub>            |
| 50 | Et              | H              | H              | -CO-  -NO <sub>2</sub>             |
|    | Et              | H              | H              | -CO-  -Cl                          |

55



## Fortsetzung der Tabelle

|    | R <sup>1</sup> | R <sup>4</sup> | R <sup>5</sup> | R <sup>6</sup>   |
|----|----------------|----------------|----------------|--|
| 5  | Et             | H              | H              | -CO-  |
| 10 | Et             | H              | H              | -CO-  |
|    | Et             | H              | H              | -CO-  |
| 15 | Et             | H              | H              | -CO-  |
| 20 | Et             | H              | H              | -CO-  |
|    | Et             | H              | H              | -CO-  |
| 25 | Et             | H              | H              | -CO-  |
|    | Et             | H              | H              | -CO-  |

Die nachstehenden Beispiele dienen zur Eläuterung der Erfindung, ohne daß diese darauf beschränkt wäre:

## Beispiel 1

## 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin und das entsprechende Hydrochlorid

## a) 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin

Eine Suspension aus 240 g Natriumhydrid (55 %ige Suspension) in 5 l Toluol wurde bei Raumtemperatur unter Rühren mit einer Mischung aus 555 g Ameisensäureethylester und 440 g Essigsäureethylester tropfenweise versetzt, bis die Wasserstoffentwicklung beendet war. Es wurde 1 h nachgerührt, der Niederschlag abgesaugt und mit Ether gewaschen. Es wurden 650 g Formyllessigsäureethylester-Natriumsalz erhalten, das in 4 l Wasser gelöst und mit 475 g Acetamidin-Hydrochlorid umgesetzt wurde. Die Reaktionslösung wurde 2 Tage lang bei Raumtemperatur stehen gelassen, dann wurde das Wasser im Vakuum abdestilliert, und der Rückstand über Kieselgel chromatographiert. Es wurden 240 g 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin erhalten.  
(Schmp.: 214 °C)

## b) 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin

11 g 4-Hydroxy-2-methyl-pyrimidin wurden mit 50 ml Phosphoroxychlorid versetzt und langsam auf 80 °C erhitzt. Nachdem sich der Feststoff vollständig gelöst hatte, wurde überschüssiges Phosphoroxychlorid

im Vakuum abdestilliert und der Rückstand wurde auf Eis gegeben. Die wässrige Phase wurde mehrmals mit Dichlormethan extrahiert, die organischen Phasen wurden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingeengt.

Es wurden 8 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin erhalten.

5 (Schmp.: 59 °C)

c) 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin

10 13 g 4-Chlor-2-methyl-pyrimidin wurden in 200 ml Tetrahydrofuran gelöst und mit 17,5 g Piperazin versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 24 h unter Rückfluß erhitzt. Das ausgefallene Piperazin-Hydrochlorid wurde abgesaugt und mit Tetrahydrofuran gewaschen. Nach dem Einengen der Lösung im Vakuum wurden 19 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin erhalten, das ohne weitere Reinigung umgesetzt wurde.

15

d) 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin

5 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin wurden in 80 ml Pyridin gelöst und bei Raumtemperatur mit 4,7 g N,N-Dimethylamidossulfonsäurechlorid versetzt. Die Reaktionslösung wurde 5 h auf 50 °C erhitzt. Nachdem sich die Ausgangsverbindung vollständig umgesetzt hatte, wurde das Reaktionsgemisch nach dem Abkühlen auf Raumtemperatur mit Diethylether versetzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgesaugt. Nach säulechromatographischer Reinigung wurden 2,6 g 2-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoylpiperazino)-pyrimidin erhalten.

(Schmp.: 114 °C)

25

e) 2-Methyl-4-(N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin-Hydrochlorid

1 g 2-Methyl-4-(N,N-dimethylsulfamoyl-piperazino)-pyrimidin wurden in 5 ml Methanol gelöst und bei 30 Raumtemperatur unter Rühren mit 10 ml methanolischer Salzsäure versetzt. Nach 15 Minuten wurde das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert und der Rückstand mit Aceton versetzt. Es wurden 1 g Hydrochlorid als weiße Kristalle isoliert.

(Schmp.: 238 °C, Zers.)

35

**Beispiel 2**

2 Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin

40

1 g 2-Methyl-4-piperazino-pyrimidin wurden in 50 ml Aceton gelöst und mit 2 g Kaliumcarbonat und 0,8 g Benzoylchlorid versetzt. Die Suspension wurde 6 h unter Rückfluß erhitzt, bis keine Ausgangsverbindung mehr nachweisbar war. Nach der Filtration wurde das Filtrat im Vakuum eingeengt und der Rückstand aus Dichlormethan/Petrolether umkristallisiert. Es wurden 0,5 g 2-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin erhalten.

45

(Schmp.: 147 °C)

Auf anloger Weise wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

**Beispiel 3**

2-Methyl-4-(4-ethylcarbamoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 138 °C)

50

**Beispiel 4**

2-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 241 °C) (Zers.)

**Beispiel 5**

2-Methyl-4-[4-(4-nitrobenzolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 166 °C)

**Beispiel 6**

55 2-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 142 °C)

**Beispiel 7**

2-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 118 °C)

**Beispiel 8**

6-Methyl-4-(4-benzoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 132 ° C)

**Beispiel 9**

6-Methyl-4-[4-(p-toluolsulfonyl)-piperazino]-pyrimidin (Schmp.: 221 ° C)

**Beispiel 10**

5 6-Methyl-4-(4-nicotinoyl-piperazino)-pyrimidin (Schmp.: 78 ° C)

**Beispiel 11**

6-Methyl-4-(4-N,N-dimethylsulfamoylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 107 ° C)

**Beispiel 12**

6-Methyl-4-(4-methansulfonylpiperazino)-pyrimidin (Schmp.: 198 ° C)

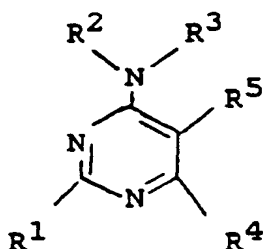
10

**Ansprüche**

1. Pyrimidin-Derivate der Formel I

15

20



I

25

in welcher

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Hydroxylalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder Amino bedeuten,

30

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) Aralkyl mit 1 - 4 Alkylkohlenstoffatomen sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbonyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbonyl, N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist, sowie deren physiologisch verträgliche Salze.

40

2. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

45

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls durch gleich oder verschiedene Gruppen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbonyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbonyl, Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist.

50

3. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

55

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarba-

moyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl bedeutet.

4. Pyrimidin-Derivate gemäß Anspruch 1 und deren physiologisch verträgliche Salze, dadurch gekennzeichnet, daß in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Methyl,

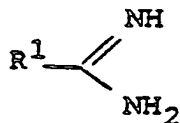
R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff,

R<sup>5</sup> Wasserstoff,

- R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylsulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, Chlor oder NO<sub>2</sub>, oder Pyridin-carbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl.

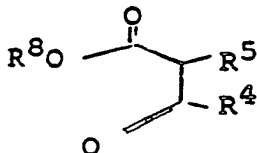
5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise

a) eine Verbindung der Formel II



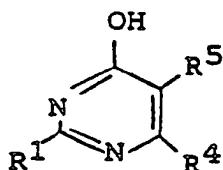
II

worin R<sup>1</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer Verbindung der Formel III



III

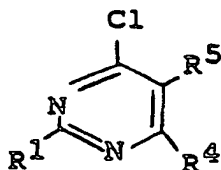
worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>8</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



IV

- 45 worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt

b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



V

in welcher die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,  
c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



5

in der  $R^2$  und  $R^3$  die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

10 d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet, in eine Verbindung worin R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

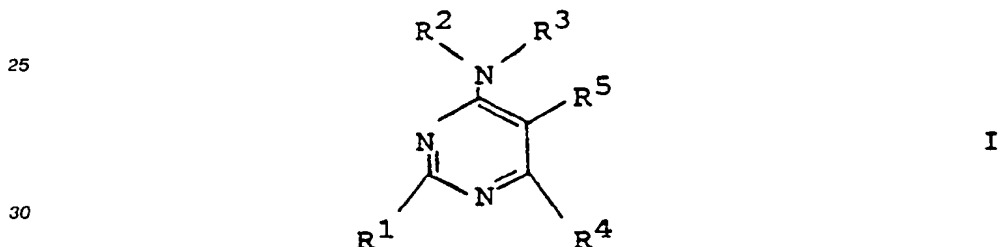
e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinorest bilden, den oder die Reste R<sup>6</sup>/R<sup>7</sup> einführt, und

15 f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und von deren Salzen als Tool im pharmakologischen Modell.

Patentansprüche für folgenden Vertragsstaat: ES

### 1. Verfahren zur Herstellung von Pyrimidin-Derivaten der Formel I



in welcher

35 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> gleich sind oder verschieden sind und Wasserstoff, Halogen, Cyano, Nitro, Trifluormethyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Hydroxyalkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxy, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder Amino bedeuten,

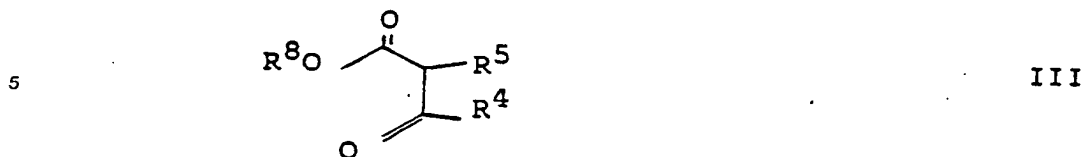
R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> gleich sind oder verschiedenen sind und Wasserstoff, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Aryl oder (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>) Aralkyl mit 1 - 4 Alkylohlenstoffatomen sind, oder R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> bilden zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, die Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, oder eine mit gleichen oder verschiedenen Gruppen R<sup>6</sup> und R<sup>7</sup> substituierte Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morpholinogruppe, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, N-(C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituierendes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbamoyl, Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituierendes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituierendes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylcabonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>5</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist, sowie von deren physiologisch verträglichen Salzen, dadurch gekennzeichnet, daß man

50 a) eine Verbindung der Formel II

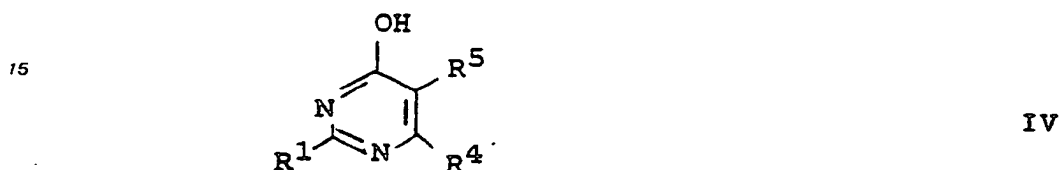


worin R' die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat oder deren Säureadditionssalz, mit einer

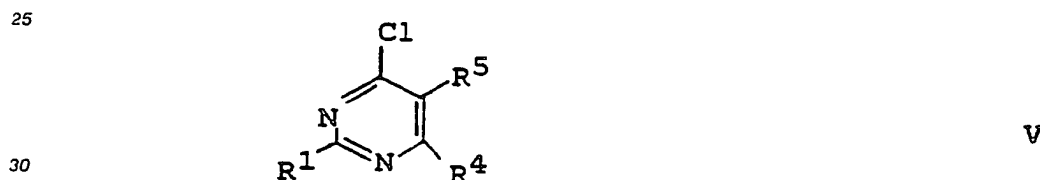
Verbindung der Formel III



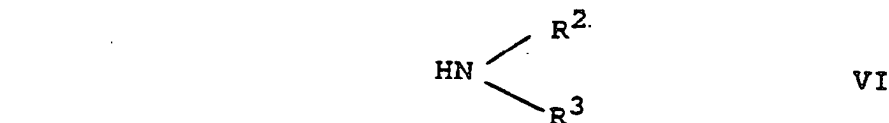
10 worin R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben und R<sup>8</sup> Methyl oder Ethyl bedeutet, oder mit deren Basensalz zu einer Verbindung der Formel IV



20 worin R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zur Formel I angegebenen Bedeutungen hat, umsetzt  
b) eine erhaltene Verbindung IV mit einem anorganischen Säurechlorid zu einem Pyrimidin-Derivat der Formel V



in welcher die Reste R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen haben, umsetzt,  
c) eine erhaltene Verbindung der Formel V mit einem Amin der Formel VI



in der R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen hat, zu einer Verbindung der Formel I umsetzt, und

45 d) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I, worin einer oder beide der Substituenten R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup> Wasserstoff bedeutet in eine Verbindung worin R<sup>2</sup>/R<sup>3</sup> die zu Formel I angegebenen Bedeutungen mit Ausnahme von Wasserstoff hat, überführt,

e) gegebenenfalls in einer erhaltenen Verbindung der Formel I, worin R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> gemeinsam mit dem sie tragenden Stickstoffatom den Azetidino-, Pyrrolidino-, Piperidino-, Piperazino- oder Morphinorest bilden, den oder die Reste R<sup>6</sup>/R<sup>7</sup> einführt, und

50 f) gegebenenfalls eine erhaltene Verbindung der Formel I in ein physiologisch verträgliches Salz überführt.

2. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung in Formel I, wobei in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

55 R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl und R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls durch gleich oder verschiedene Gruppen R<sub>6</sub> und R<sub>7</sub> substituiert ist, wobei R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkyl, Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkoxycarbonyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, Carbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-

C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfonyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylsulfinyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylsulfonyl, Heteroarylcarbonyl oder Heteroarylsulfonyl bedeuten oder einer der Substituenten R<sup>6</sup>, R<sup>7</sup> Wasserstoff ist, oder deren physiologisch verträgliche Salze herstellt.

3. Verfahren Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, wobei mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R<sup>1</sup>, R<sup>4</sup> und R<sup>5</sup> (gleich oder verschieden), Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, und

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff an den sie gebunden sind einen Piperazin-Ring, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei

R<sup>6</sup> Sulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylsulfamoyl, Carbamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Dialkylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylcarbonyl, (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl, im Arylrest mit (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxy, Halogen, NO<sub>2</sub>, NH<sub>2</sub>, CN oder CF<sub>3</sub> substituiertes (C<sub>6</sub>-C<sub>12</sub>)-Arylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl bedeutet, oder deren physiologisch verträgliche Salze herstellt.

4. Verfahren gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel I, wobei in Formel I mindestens einer der Substituenten folgende Bedeutung hat:

R<sup>1</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Methyl,

R<sup>4</sup> Wasserstoff oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, insbesondere Wasserstoff,

R<sup>5</sup> Wasserstoff,

R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup> zusammen mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, einen Piperazin-Ring bilden, der gegebenenfalls in Position 4 einen weiteren Substituenten R<sup>6</sup> trägt, wobei R<sup>6</sup> N-(C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>)-Alkylsulfamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylsulfamoyl, N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbamoyl, N,N-(C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Dialkylcarbamoyl, (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylcarbonyl, Phenylcarbonyl, das gegebenenfalls im Phenylrest substituiert ist mit (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkyl, Chlor oder NO<sub>2</sub>, oder Pyridin-carbonyl ist, insbesondere N,N-Dimethylsulfamoyl, Phenylcarbonyl oder Pyridin-carbonyl, oder deren physiologisch verträgliche Salze herstellt.

5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 und von deren Salzen als Tool im pharmakologischen Modell.



Europäisches  
Patentamt

# EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 3186

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE   |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Kategorie  | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile   | Betrifft Anspruch   | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5) |
| X  | JOURNAL OF THE CHEMICAL SOCIETY, CHEMICAL COMMUNICATIONS<br>Nr. 24, 1976, Seiten 1060,1061; J. H. FORSBERG et al.: "Infrared Spectroscopic Evidence for the Formation of an Intermediate Involved in the Zeolite-catalysed of n-Butenes upon Addition of Sulphur Dioxide" *<br>Seite 1061, linke Spalte, Verbindungen (1) * | 1-4   | C 07 D 239/42<br>A 61 K 49/00            |
| X  | JOURNAL OF ORGANIC CHEMISTRY<br>Band 52, 1987, Seiten 1017-1021; J.H. FORSBERG et al.: "Use of Lanthanide (III) Ions as Catalysts for the Reactions of Amines with Nitriles" *<br>Seite 1018, Verbindungen 6a-6f *  | 1-4   |  |
| X  | DE-B-2 149 249 (PFIZER INC.)<br>* Anspruch 1; Spalte 3, Zeilen 1-27 *   | 1,5   |  |
| X  | DE-A-1 695 975 (UCB)<br>* Anspruch 1 *  | 1   | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)    |
| X  | DE-A-2 263 052 (WACKER-CHEMIE GMBH)<br>* Anspruch 1 *   | 1   | C 07 D 239/00                            |
| X  | DE-A-2 520 381 (CIBA-GEIGY AG)<br>* Anspruch 1 *  | 1   |  |
| X  | DE-B-2 433 176 (DAIICHI SEIYAKU CO. LTD.)<br>* Spalte 2, Zeilen 1-18 *  | 1   |  |
| X  | GB-A-2 198 132 (L'OREAL)<br>* Ansprüche 1,2 *   | 1   |  |
|  |   | -/-   |  |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt  |   |   |  |
| Recherchesort<br>BERLIN  |   | Abschließdatum der Recherche<br>17-05-1990  | Prüfer<br>HASS C V F                     |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE  |   |   |  |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br>A : technologischer Hintergrund<br>O : nichtschriftliche Offenbarung<br>P : Zwischenliteratur |   | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br>L : aus anderen Gründen angeführtes Dokument<br>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |  |

EPO FORM 1501 01.82 (P0403)





Europäisches  
Patentamt

## EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Seite 2

Nummer der Anmeldung

EP 90 10 3186

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE   |   |   |  |
|--|---|---|--|
| Kategorie  | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch                         | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5) |
| X  | DE-A-2 152 742 (SHIONOGI AND CO. LTD.)<br>* Ansprüche 1,4-9 *                       | 1   |  |
| X  | GB-A- 959 699 (MAY AND BAKER LTD.)<br>* Seite 2, Zeilen 6-18 *                      | 5   |  |
|  |   |   | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5)    |
|  |   |   |  |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt  |   |   |  |
| Recherchenort<br>BERLIN  |   | Abschlußdatum der Recherche<br>17-05-1990 | Prüfer<br>HASS C V F                     |
| <b>KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE</b><br>X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet<br>Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie<br>A : technologischer Hintergrund<br>O : nichtschriftliche Offenbarung<br>P : Zwischenliteratur<br>T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze<br>E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist<br>D : in der Anmeldung angeführtes Dokument<br>L : aus andern Gründen angeführtes Dokument<br>& : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument |   |   |  |

EPO FORM 1503 03.82 (P0403)

10

## Bibliographic Information

**4-Amin pyrimidines for induction of sorbitol accumulation in screens for aldose reductase activity.**  
Geisen, Karl; Lang, Hans Jochen; Nimmesgern, Hildegard; Weidmann, Klaus. (Hoechst A.-G., Fed. Rep. Ger.). Ger. Offen. (1990), 12 pp. CODEN: GWXXBX DE 3905364 A1 19900823 Patent written in German. Application: DE 89-3905364 19890222. CAN 114:81871 AN 1991:81871 CAPLUS

## Patent Family Information

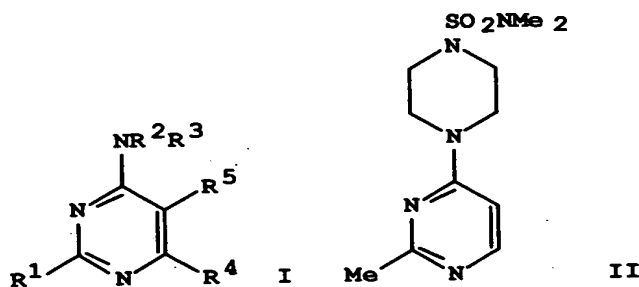
| Patent No.  | Kind | Date  | Application No. | Date     |
|-------------|------|---|-----------------|----------|
| DE 3905364  | A1   | 19900823  | DE 1989-3905364 | 19890222 |
| EP 384370   | A1   | 19900829  | EP 1990-103186  | 19900220 |
| EP 384370   | B1   | 19931103  |                 |          |
|             |      | R: AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IT, LI, LU, NL |                 |          |
| AU 9049975  | A1   | 19900830  | AU 1990-49975   | 19900220 |
| AU 634751   | B2   | 19930304  |                 |          |
| US 5138058  | A    | 19920811  | US 1990-482053  | 19900220 |
| AT 96787    | E    | 19931115  | AT 1990-103186  | 19900220 |
| ES 2060829  | T3   | 19941201  | ES 1990-103186  | 19900220 |
| IL 93465    | A1   | 19950330  | IL 1990-93465   | 19900220 |
| FI 95694    | B    | 19951130  | FI 1990-839     | 19900220 |
| FI 95694    | C    | 19960311  |                 |          |
| CA 2010588  | AA   | 19900822  | CA 1990-2010588 | 19900221 |
| NO 9000822  | A    | 19900823  | NO 1990-822     | 19900221 |
| NO 178431   | B    | 19951218  |                 |          |
| NO 178431   | C    | 19960327  |                 |          |
| JP 02255662 | A2   | 19901016  | JP 1990-38507   | 19900221 |
| JP 2955318  | B2   | 19991004  |                 |          |
| ZA 9001309  | A    | 19901031  | ZA 1990-1309    | 19900221 |

## Priority Application Information

|                 |          |
|-----------------|----------|
| DE 1989-3905364 | 19890222 |
| EP 1990-103186  | 19900220 |

## Abstract

The title compds. [I; R<sub>1</sub>, R<sub>4</sub>, R<sub>5</sub> = H, halo, cyano, NO<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, alkyl, hydroxyalkyl, alkoxy, aryl, amino; R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> = H, alkyl, aryl, aralkyl; R<sub>2</sub>R<sub>3</sub>N = (substituted) azetidino, pyrrolidino, piperidino, piperazino, morpholino], were prepd. as tools for evaluation of aldose reductase inhibitor activity (no data). Thus, a mixt. of HCO<sub>2</sub>Et and EtOAc was added dropwise to NaH in PhMe followed by stirring for 1 h to give HCOCH<sub>2</sub>CO<sub>2</sub>Et Na salt. The latter was stirred 2 d with MeC(:NH)NH<sub>2</sub>.HCl in H<sub>2</sub>O to give 4-hydroxy-2-methylpyrimidine. The latter was chlorinated with POCl<sub>3</sub> followed by amination with piperazine to give 2-methyl-4-piperazinopyrimidine. The latter was acylated with Me<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>Cl in pyridine to give title compd. II.



*This Page Blank (uspto)*

## Patent Classifications

**Main IPC:** C07D239-42. **Sec ndary IPC:** C07D239-46; C07D401-04; C07D401-12; C07D401-14; C07D405-14; A61K031-535; A61K031-505. **Index IPC:** C07D239-42; C07D227-06; C07D247-00; C07D231-26; C07D253-02; C07D249-02; C07D235-02; C07D265-30; C07D315-00.

**Indexing** – Section 28-16 (Heterocyclic Compounds (More Than One Hetero Atom))  
Section cross-reference(s): 9

50-70-4, Sorbitol, biological studies

Role: BIOL (Biological study)

(accumulation of, in biol. screens, enhancement of, aminopyrimidines for)

13360-57-1, Dimethylamidosulfonyl chloride

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(acylation by, of methylpiperazinopyrimidine)

110-85-0, Piperazine, reactions

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(condensation of, with methylchloropyrimidine)

124-42-5, Acetamidine hydrochloride

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(cyclocondensation of, with formylacetate, in prepn. of methylhydroxypyrimidine)

109-94-4, Ethyl formate

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(formylation by, of Et acetate)

141-78-6, Ethyl acetate, reactions

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)

(formylation of, by Et formate)

131816-67-6P, 2-Methyl-4-piperazinopyrimidine

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and acylation of, with dimethylamidosulfonyl chloride)

4994-86-9P, 4-Chloro-2-methylpyrimidine

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and amination of, with piperazine)

19875-04-8P, 4-Hydroxy-2-methylpyrimidine

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and chlorination of)

58986-28-0P, Ethyl formylacetate sodium salt

Role: RCT (Reactant); SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation); RACT (Reactant or reagent)

(prepn. and cyclocondensation of, with acetamidine)

131816-54-1P

131816-55-2P

131816-56-3P

131816-57-4P

131816-58-5P

*This Page Blank (uspto)*

131816-59-6P  
131816-60-9P  
131816-61-0P  
131816-62-1P  
131816-63-2P  
131816-64-3P  
131816-65-4P  
131840-25-0P

Role: SPN (Synthetic preparation); PREP (Preparation)  
(prepn. of, as sorbitol accumulation promoter)

9028-31-3, Aldose reductase

Role: RCT (Reactant); RACT (Reactant or reagent)  
(screens for inhibition of, aminopyrimidine sorbitol accumulation promoters for)

#### **Supplementary Terms**

aminopyrimidine reagent aldose reductase screen; pyrimidine amino sorbitol accumulation promoter;  
piperazinopyrimidine sorbitol accumulation promoter

This page blank (uspto)